

# Nowotwory u kobiet w ciąży

Cancer in pregnant women

**Redakcja:**

**Maryna Rubach**

**Zespół autorski:**

**Maryna Rubach<sup>1</sup>, Maria Litwiniuk<sup>2</sup>, Radosław Mądry<sup>3</sup>, Elżbieta Wojciechowska-Lampka<sup>1</sup>, Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz<sup>1</sup>, Izabela Kopec<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>4</sup>Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Rubach M, Litwiniuk M, Mądry R et al. Cancer in pregnant women. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Słowa kluczowe:** nowotwór, ciąża, leczenie, chemioterapia

**Key words:** cancer, pregnancy, treatment, chemotherapy

## Spis treści

<b>Definicja</b> .....	<b>69</b>
<b>Epidemiologia</b> .....	<b>69</b>
<b>Ogólne zasady postępowania</b> .....	<b>69</b>
<b>Bezpieczeństwo postępowania diagnostycznego</b> .....	<b>69</b>
<b>Bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego</b> .....	<b>70</b>
Leczenie chirurgiczne .....	70
Stosowanie chemioterapii u kobiet w ciąży .....	70
Stosowanie radioterapii u kobiet w ciąży .....	72
<b>Leczenie nowotworów najczęściej występujących u kobiet w ciąży</b> .....	<b>73</b>
Rak piersi .....	73
Rak szyjki macicy .....	75
Nowotwory złośliwe jajnika .....	77
Chłoniaki .....	78
Czerniak skóry .....	79
Rak jelita grubego .....	79
Rak żołądka .....	80
Rak trzustki .....	80
Rak płuca .....	80
Rak tarczycy .....	81
Ostre i przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne .....	81
Ostre białaczki .....	81
Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne .....	82
Przewlekła białaczka szpikowa .....	82
Nadpłytkowość samoistna .....	82
Czerwieńca prawdziwa .....	82
<b>Leczenie wspomagające chorych na nowotwory w ciąży</b> .....	<b>83</b>
Czynniki wzrostu układu białokrwinkowego .....	83
Czynniki wzrostu układu czerwonekrwinkowego .....	83

Leczenie przeciwwymiotne .....	83
Kortykosteroidy .....	83
Bisfosfoniary .....	83
Antybiotyki .....	83
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>83</b>

*Poniższe wytyczne są oparte na wynikach badań klinicznych bez losowego doboru chorych (niemożliwe do przeprowadzenia za względów etycznych) oraz na doświadczeniach klinicznych i, głównie, opiniach ekspertów (kategoria jakości dowodów naukowych: III–V; poziom rekomendacji: A–C).*

*Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur.*

## Definicja

Pojęcie nowotworów związanych z ciążą oznacza sytuacje, gdy nowotwory są rozpoznane w okresie ciąży oraz w ciągu roku po porodzie.

## Epidemiologia

Nowotwory u kobiet w ciąży to zjawisko występujące rzadko, rozpoznawane są zaledwie w trakcie 0,02–0,1% wszystkich ciąż. Coraz późniejszy wiek kobiet zachodzących w ciążę stanowi jednak przyczynę stopniowego wzrostu częstości występowania takich nowotworów. W Stanach Zjednoczonych notuje się ogółem 3,5 tys. takich przypadków rocznie, co stanowi 1 na 1 tys. ciąż. Również europejskie statystyki podają występowanie rocznie 2–5 tys. przypadków nowotworów u kobiet w ciąży — 1 na 1–2 tys. ciąż. Nowsze statystyki wskazują na rozpoznawanie nowotworów związanych z ciążą w przedziale 81–140 na 100 tys. ciąż.

Do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych u kobiet w ciąży należą rak piersi (36%) i rak szyjki macicy (12%), które stanowią około połowy wszystkich rozpoznawanych nowotworów u kobiet w ciąży, oraz chłoniaki (11%; najczęściej chłoniak Hodgkina) i czerniak (6–8%). Do rzadszych nowotworów związanych z ciążą należą: białaczki (przede wszystkim ostra białaczka szpikowa), rak tarczycy, rak jajnika, rak jelita grubego i mięsaki; ostatnio również wzrasta współwystępowanie ciąży i raka płuca [1, 2].

## Ogólne zasady postępowania

W czasie ciąży diagnostyka i leczenie chorych na nowotwory są utrudnione i często znacznie opóźnione, co wynika z niecharakterystycznych objawów nowotworu nakładających się na dolegliwości i objawy związane

z ciążą. W momencie potwierdzenia rozpoznania choroby nowotworowej decyzje dotyczące dalszego postępowania powinny być podejmowane wspólnie przez onkologa, ginekologa, perinatologa i neonatologa z uwzględnieniem zapewnienia optymalnego leczenia matki oraz zachowania prawidłowego rozwoju płodu. Wymaga to przestrzegania zasad, które obejmują:

- podejmowanie optymalnego leczenia nowotworu i ratowanie życia matki;
- stosowanie chemioterapii (CTH) jedynie w przypadku nowotworów chemioterapijowalnych i chemio-wyleczalnych;
- dążenie do maksymalnej ochrony płodu;
- dążenie do zachowania zdolności rozrodczych matki w przyszłości.

## Bezpieczeństwo postępowania diagnostycznego

Badania z udziałem promieniowania jonizującego w ciąży można wykonywać, jeżeli jednorazowa dawka nie przekracza 100 mGy na płód. Przy dawce poniżej 50–100 mGy nie występuje zwiększone ryzyko poronień i zaburzeń rozwoju płodu. W związku z tym badania rentgenograficzne (RTG) jamy brzusznej, tomografia komputerowa (TK) oraz badania izotopowe są przeciwwskazane u kobiet w ciąży [1]. Z ostrożnością należy oceniać zalecenie międzynarodowego spotkania ekspertów opublikowane w 2010 roku, które dopuszcza wykonywanie scyntygrafii kości u chorych na raka piersi z wysokim ryzykiem przerzutów do kości [3] — wydaje się, że wówczas lepiej na początku diagnostyki wykonać badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kośćca osiowego bez kontrastu [4], a dopiero w przypadku niejasności rozważać wykonanie scyntygrafii kości. Jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania do wykonania scyntygrafii kości, należy nawodnić chorą, a na okres badania i kilku godzin po badaniu założyć

cewnik do pęcherza moczowego (mniejsza kumulacja izotopu w miednicy). W uzasadnionych sytuacjach można natomiast wykonać badanie RTG klatki piersiowej i mammografię (MMG). Teoretycznie badanie TK głowy, kręgosłupa szyjnego i kończyn oraz klatki piersiowej można w ciąży wykonać, ponieważ dawka promieniowania jest niska (ok. 8–30 mGy). Wielu autorów wskazuje jednak na potrzebę unikania wymienionych badań w ciąży, ponieważ nie jest znana dawka promieniowania rozproszonego. Podczas ciąży nie wykonuje się badania pozytonowej emisyjnej tomografii z TK (PET/TK), choć niektórzy autorzy zaleceń tego nie wykluczają [2, 5, 6].

Jak dotąd nie wykazano przeciwwskazań do wykonywania wszelkich badań ultrasonograficznych (USG) z wyjątkiem wymagających użycia kontrastu. W uzasadnionych sytuacjach, jeżeli inne badania obrazowe nie są jednoznaczne, wykonuje się również badania MRI, które uważane są za dość bezpieczne (zwłaszcza w II i III trymestrze ciąży pod warunkiem rezygnacji z zastosowania kontrastu — gadoliny). Badania na zwierzętach wykazały, że gadolina przechodzi przez łożysko i jej poziom może wzrosnąć u płodu, co w konsekwencji może prowadzić do jego uszkodzenia. Z kolei u dorosłych gadolina może doprowadzić do zwłóknienia nerek. Wprawdzie płody i dzieci poniżej 1 roku mają mniejszą szansę uszkodzenia nerek z uwagi na ich niską dojrzałość, jednak — o ile możliwe — w ciąży gadolinę zastępuje się bezpieczniejszymi znacznikami lub wykonuje badanie bez użycia kontrastu (zwłaszcza w przypadku badania kośćca). W miarę możliwości należy również skrócić czas badania (niekorzystny dla płodu efekt przegrzania) [2, 5, 6]. Zalecane jest również użycie aparatu MRI 1,5-teslowego, ponieważ silniejsze pole magnetyczne może być szkodliwe.

## Bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego

### Leczenie chirurgiczne

Zabiegi konwencjonalne i laparoskopowe mogą być przeprowadzone w każdym momencie ciąży. Zaleca się jednak wykonywanie ich najlepiej w II trymestrze, gdy wielkość płodu nadal pozwala na interwencje w jamie brzusznej, a ryzyko poronienia lub przedwczesnego porodu jest mniejsze niż z innych okresach ciąży. Odradza się również wykonywanie zabiegów operacyjnych obciążonych dużym ryzykiem powikłań, które mogą niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży [2]. Preferowane jest — o ile możliwe — stosowanie znieczulenia miejscowego lub regionalnego.

Obserwowano zwiększone ryzyko uszkodzenia płodu po operacjach przebiegających z zapaleniem otrzewnej.

Wykonując zabiegi operacyjne u kobiet po 20. tygodniu ciąży, należy ciężarną ułożyć w pozycji lewobocznej

pochylonej w celu uniknięcia uciśnięcia żyły głównej. Natomiast w celu zmniejszenia ryzyka zachłystnięcia, zwłaszcza w pozycji Trendelenburga w czasie laparoskopii, należy unieść nieco do góry głowę ciężarnej.

Podejmując decyzje terapeutyczne, zwłaszcza operacyjne, należy pamiętać, że u chorych na nowotwory podczas ciąży, zaburzenia jej przebiegu i porodu oraz rozwoju płodu mogą się wiązać z nadkrzepliwością (zależną zarówno od nowotworu, jak i od samej ciąży). Do najistotniejszych czynników zwiększających ryzyko nadkrzepliwości należą: zatrzymywanie płynów, zwiększenie objętości krwi krążącej i zaburzenia hemostazy (w III trymestrze wzrasta stężenie fibrynogenu, czynników krzepnięcia VII, VIII i X oraz czynnika von Willebranta; maleje zawartość czynnika XIII i białka S, a czynność fibrynolityczna jest upośledzona). Podczas operacji u kobiet w ciąży należy w związku z powyższym stosować profilaktykę przeciwkrzepliwą. Wzmocniona gotowość zakrzepowa ustępuje w ciągu kilku dni po porodzie.

Po zabiegach operacyjnych należy uważnie obserwować rozwój płodu za pomocą kardiocardiografii (CTG, *cardiotocography*) i/lub USG.

### Stosowanie chemioterapii u kobiet w ciąży

Stopień teratogennego działania leków cytotoksycznych na płód wiąże się z okresem ciąży, dawką i drogą ich podania oraz czasem trwania leczenia.

Niemal wszystkie cytostatyki przechodzą przez łożysko zgodnie z zasadami transportu przez błony biologiczne: ilość leku, która dociera do płodu, jest funkcją koncentracji wolnego leku dostarczonego do płodu w jednostce czasu. Dawka leku, droga jego podania i czas trwania leczenia mają zasadniczy wpływ na płód. Bardzo ważna jest również charakterystyka biofizyczna cytostatyków — leki zbudowane z małych cząsteczek (< 600 kDa) i dobrze rozpuszczalne w lipidach oraz o gorszym stopniu wiązania się z białkami łatwiej przechodzą przez łożysko i stwarzają większe ryzyko uszkodzenia płodu. Przechodzenie przez łożysko antracyklin, winblastyny, taksoidów oraz aktywnych metabolitów cyklofosfamidu jest bardzo ograniczone; natomiast karboplatyna przekracza barierę w około 50%, a w krwi pępowinowej stwierdzano 31–65% stężenia cisplatyny podanej matce [7–9].

Farmakologia chemioterapeutyków jest zwykle również zaburzona z powodu fizjologicznych zmian, jakie powoduje ciąża u ciężarnej. Należą do nich:

- zwiększone wydalanie leków przez nerki (wzrost klirensu kreatyniny o ok. 50%);
- zaburzona czynność wątroby;
- zmienione wchłanianie w przewodzie pokarmowym;
- zaburzone wiązanie się leków z białkami (spadek stężenia albumin);
- zwiększona objętość płynów ustrojowych.

Jednak jednym z najważniejszych czynników ryzyka związanym z teratogennym działaniem leków cytotoksycznych jest okres ciąży, w którym są one stosowane. Większość uszkodzeń płodów opisywano w okresie embrio- i organogenezy (do 60. dnia ciąży), co uzasadnia rezygnację ze stosowania CTH w I trymestrze ciąży. Zaleca się, żeby CTH nie stosować przed 14. tygodniem ciąży. Po podaniu leków cytotoksycznych kobietom w ciąży — głównie w I trymestrze — obserwowano około 20% uszkodzeń płodu i wad rozwojowych, w 40% występowała niska urodzeniowa masa ciała, a w 33% — pancytopenia u dziecka. W II i III trymestrze ciąży odsetek uszkodzeń płodów w trakcie CTH był wyraźnie mniejszy i wynosił odpowiednio 8% i 6% [10] (wg innych autorów nawet 1,3% [11]).

W związku z powyższymi faktami wielu ekspertów — w tym przedstawiciele Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Clinical Oncology*) — zalecają, żeby:

- nie stosować CTH w I trymestrze ciąży, a u chorych wymagających rozpoczęcia tego leczenia w tym okresie ewentualnie rozważyć przerwanie ciąży;
- dawkę leków cytotoksycznych obliczać według standardowych zasad, biorąc jednak pod uwagę fakt, że farmakokinetyka niektórych leków w ciąży może być zaburzona;
- nie stosować CTH na 3 tygodnie przed planowanym rozwiązaniem z uwagi na możliwość wystąpienia neutropenii i trombocytopenii (u matki i u płodu) i z identycznego powodu również po 33. tygodniu ciąży;
- stosować — o ile możliwe — CTH w odstępach cotygodniowych, ponieważ łatwiej jest w ten sposób ciążę monitorować, a dawki leków są niższe i występuje krótszy nadir neutropenii [1, 10].

Chemioterapia stosowana u kobiet w ciąży może powodować objawy niepożądane — wczesne (spontaniczne poronienia, uszkodzenia narządów, przedwczesne porody i niską urodzeniową masę ciała) oraz późne (niepłodność, opóźnienia w rozwoju fizycznym i psychicznym, ryzyko nowotworzenia u dzieci, mutacje i wpływ teratogeny w następnych pokoleniach).

Do leków najbardziej teratogennych zalicza się antymetabolity i leki alkilujące, których zastosowanie w I trymestrze ciąży wiąże się z uszkodzeniem płodu w 20% przypadków i występowaniem wad wrodzonych w 14%. Najbardziej szkodliwymi antymetabolitami są aminopteryna i metotreksat oraz arabinozyd cytozyny, a w grupie leków alkilujących największe ryzyko dotyczy chlorambucylu, chlormetyny i cyklofosfamidu (ryzyko uszkodzeń spowodowanych cyklofosfamidem jest wyraźnie mniejsze niż przy zastosowaniu pozostałych spośród wymienionych leków alkilujących, zwłaszcza w II i III trymestrze — mniejsze przekraczanie bariery łożyska przez jego aktywny metabolit) [7]. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na metotreksat może być przy-

czyną obumarcia płodu lub powstania zespołu wad wrodzonych (hipoplazja żuchwy, opóźnione kostnienie sklepienia czaszki, hiperteloryzm, szeroka podstawa nosa, zniekształcenie małżowin usznych i inne wady narządu słuchu oraz deformacje kończyn i wady układu nerwowego).

Cyklofosfamid i fluorouracyl były stosowane w ciąży u wielu kobiet (przede wszystkim — schemat FAC w raku piersi). Na 161 przypadków podawania tych leków w II i III trymestrze ciąży obserwowano jedynie dwa przypadki uszkodzeń płodów (1,2%). Fluorouracyl był podawany również w II i III trymestrze (monoterapia lub w połączeniu z oksaliplatyną i/lub irynotekaniem) u ośmiu ciężarnych leczonych z powodu raka jelita grubego — nie obserwowano uszkodzeń poza jednym przypadkiem niedorozwoju tarczycy. Jednakże zastosowanie fluorouracylu w I trymestrze może spowodować uszkodzenia płodów aż w 1/3 przypadków. Obserwowano również opóźnienia w rozwoju płodu oraz śmierć płodu wewnątrz macicy w pojedynczych przypadkach, gdy fluorouracyl był kojarzony z cyklofosfamidem i metotreksatem. Kapecytabina i gemcytabina były stosowane u kobiet w ciąży jedynie w pojedynczych przypadkach (bez negatywnego wpływu na potomstwo), co utrudnia wyciąganie wniosków [9, 10, 12].

W piśmiennictwie można znaleźć informacje o pojedynczych następstwach niepożądanych stosowania antracyklin i alkaloidów roślinnych. Leki te są zbudowane z dużych cząsteczek i prawdopodobnie trudniej przechodzą przez łożysko [7, 8]. W związku z tym antracykliny należą do grupy najbezpieczniejszych leków cytotoksycznych, które są z powodzeniem stosowane od lat u kobiet w ciąży. Najwięcej danych w piśmiennictwie dotyczy stosowania doksorubicyny. Opisywano jedynie pojedyncze komplikacje (łącznie z sercowo-naczyniowymi). Najwięcej uszkodzeń płodów obserwowano po podaniu idarubicyny, która jest bardziej lipofilna, oraz po zastosowaniu daunorubicyny. Doksorubicyna i epirubicyna wydają się najbezpieczniejsze u kobiet w ciąży, chociaż opisano trzy przypadki śmierci płodów i noworodków w grupie 13 matek otrzymujących epirubicynę [9, 13]. Inni autorzy [14] stwierdzili u 20 kobiet chorych na raka piersi leczonych w ciąży, że cotygodniowe stosowanie epirubicyny jest skuteczne i bezpieczne. Są też doniesienia, że epirubicyna wykazuje wolniejszy transfer przez łożysko w porównaniu z doksorubicyną i dlatego może być bezpieczniejsza.

Pochodne platyny powodują pewne opóźnienia w rozwoju płodu, a także mogą wywołać niedosłyszenie. W grupie 60 ciężarnych leczonych pochodnymi platyny w II i III trymestrze nie obserwowano komplikacji poza dwoma przypadkami uszkodzenia płodu (wentrykulomegalia po cisplatynie i samoistne poronienie po karboplatinie) [15]. Natomiast po zastosowaniu oksaliplatyny u siedmiu ciężarnych obserwowano u jednego z dzieci

niedorozwój tarczycy. Etopozyd może powodować pancytopenię u płodów i noworodków oraz wyższe ryzyko wtórnych białaczek.

Liczne doniesienia na temat stosowania toksoidów (docetaksel i paklitaksel) w ciąży wskazują na brak szkodliwego wpływu na płód w II i III trymestrze ciąży u kobiet leczonych z powodu raka piersi i raka jajnika (wyjątki: przypadek zwężenia odźwiernika i 3 przypadki mielosupresji u dzieci). Taksoidy są substratami dla P-glikoproteiny, której duże stężenie stwierdza się w łożysku, oraz są metabolizowane przez cytochrom P-450, którego stężenie wzrasta w III trymestrze ciąży o 50–100%, co powoduje możliwość względnie bezpiecznego stosowania w okresie ciąży [7]. W razie konieczności zastosowania w ciąży antracyklin proponuje się doksorubicynę (najlepiej poznana antracyklina w badaniach klinicznych u kobiet w ciąży) i epirubicynę. Stosowanie liposomalnych postaci antracyklin jest bardziej niebezpieczne ze względu na większy stopień przekraczania bariery łożyska [13, 16].

Spośród leków celowanych najczęściej danych w piśmiennictwie dotyczy stosowania rytuksymabu, trastuzumabu i imatynibu. W przypadku rytuksymabu nie opisano negatywnego wpływu na płód, lecz jedynie obserwowano przejściowe (powrót do normy po 3–6 miesiącach po urodzeniu) zmniejszenie ilości limfocytów B u noworodków bez objawów infekcji. Ponadto z powodu dużej cząsteczki rytuksymab nie powinien mieć negatywnego wpływu na płód w okresie organogenezy. Ze względu na niewielką liczbę leczonych rytuksymabem kobiet w ciąży należy jednak stosować go ostrożnie [17, 18]. Zastosowanie trastuzumabu u kobiet w ciąży opisano w kilkunastu doniesieniach i w części zaobserwowano małowodzie, które spowodowało zgon kilku noworodków z powodu uszkodzenia płuc i nerek. Małowodzie (wysoka zawartość HER2 w nerkach płodu, zaburzone wytwarzanie moczu oraz wód płodowych i następowa duża koncentracja leku) może się wiązać z niepełnym rozwojem płuc płodu, dlatego trastuzumab nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży. Jednakże w sytuacji przypadkowego zajścia w ciążę w trakcie leczenia trastuzumabem i po jego szybkim odstawieniu ciążę można kontynuować, ponieważ krótkotrwałe leczenie tym lekiem w I trymestrze prawdopodobnie nie ma złego wpływu na płód. Zaleca się antykoncepcję w trakcie leczenia trastuzumabem oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu [2, 16, 18]. Imatynib jest potencjalnie teratogenny (zwłaszcza w przypadku stosowania w I trymestrze ciąży). W pierwszym doniesieniu Pye i wsp. [19] opisali 180 przypadków stosowania imatynibu u kobiet w ciąży i przedstawili 12 uszkodzeń płodów (uszkodzenia szkieletowe, przepukliny mózgowe, oponowe, spodziecstwo itd.), głównie podczas stosowania w I trymestrze. W innym doniesieniu z *US Department of Health and Human Services* [12] w grupie 157 chorych otrzymują-

cych imatynib obserwowano 19 (12%) spontanicznych poronień. W grupie tej aż 151 chorych otrzymywało imatynib w I trymestrze, ponieważ zaszły one w ciążę, będąc w trakcie leczenia. Natomiast u pozostałych chorych leczonych w II i III trymestrze nie obserwowano uszkodzeń płodów. Ta grupa chorych była jednak zbyt mała, żeby wysuwać wiążące wnioski dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Wiemy też, że wśród kobiet, u których przerwano leczenie imatynibem na okres ciąży, dobrą odpowiedź na ponowne włączenie leku uzyskano jedynie u tych, które w chwili odstawienia leku były w pełnej remisji molekularnej choroby.

W przypadku stosowania innych leków celowanych u kobiet w ciąży mamy zbyt skąpe informacje, żeby wyciągać konkretne wnioski.

Planowane wcześniej rozwiązanie ciąży u kobiet poddawanych CTH powinno się przeprowadzić po 3–4 tygodniach od jej zastosowania w celu normalizacji obrazu szpiku matki i płodu.

Karmienie piersią podczas stosowania CTH jest przeciwwskazane, ponieważ leki dostają się do mleka matki.

#### Stosowanie radioterapii u kobiet w ciąży

Napromienianie pacjentek ciężarnych podejmuje się w przypadkach szczególnych i jest niewskazane do 8.–11. tygodnia ciąży oraz trudne do przeprowadzenia ze względu na położenie płodu i wysokie ustawienie dna macicy w III trymestrze ciąży. Podjęcie decyzji o zastosowaniu radioterapii (RTH) zależy od rodzaju i zaawansowania nowotworu, wieku ciąży, stanu ogólnego matki oraz dziecka. Wytyczne dotyczące chorych ciężarnych nie są opracowane i dlatego preferowana jest indywidualizacja postępowania leczniczego. Rzadkie przypadki napromieniania w I i II trymestrze ciąży dotyczą najczęściej chłoniaka Hodgkina w lokalizacjach nadprzeponowych (szyjne lub pachowe) przy braku możliwości ścisłej obserwacji chorej lub progresji choroby przed rozwiązaniem [20, 21].

Przed napromienianiem wykonuje się pomiary na fantomach. Jeśli istnieje konieczność napromieniania ciężarnej przed wdrożeniem leczenia, wykonuje się pomiary dozymetryczne na fantomie stałym — antropomorficznym — górnej połowy ciała, gdzie znajduje się dysymulowane pole (np. szyjne) z dołączonym fantomem wodnym, który odtwarza warunki w jamie brzusznej. W fantomie wodnym umieszczone są komory jonizacyjne na głębokości, na której w organizmie matki znajduje się płód zlokalizowany dokładnie w badaniu USG. Wielkość płodu jest oceniana w trakcie napromieniania 2 razy w tygodniu. Komory jonizacyjne są najczęściej zlokalizowane na wysokości najbardziej proksymalnej, środkowej i dystalnej części płodu. Pomiary wykonuje się z osłonami jamy brzusznej i bez osłon. W przypadku napromieniania okolic szyjnych i pachowych wykonuje



się osłony klatki piersiowej i jamy brzusznej przy użyciu fartucha ołowianego, specjalnych osłon blokowych oraz przy zastosowaniu specjalnego planowania 3D z użyciem kolimatorów [20, 22].

W trakcie leczenia napromienianiem stosowana jest dozymetria *in vivo*, której rodzaj stanowią pomiary w obrębie organów krytycznych matki i płodu. Stosuje się do tego celu detektory termoluminescencyjne HARSHAW 100 lub Thomson and Nielsen t.MOSFET TN-RD [20].

Dawka, którą otrzymuje płód, zależy od: wiązki napromieniania, promieniowania rozproszonego powstającego w ciele matki, promieniowania rozproszonego powstającego w kolimatorach, klinach, filtrach, osłonach oraz od wielkości pola, odległości płodu od dolnej granicy pola napromieniania, a także od grubości osłon. Ostatnie badania pomiarów dawki, którą może otrzymać płód w różnych sytuacjach klinicznych w zależności od rodzaju nowotworu oraz w każdym trymestrze ciąży, w przypadku napromieniania fotonami X 6 MV chłoniaka Hodgkina, raka nosogardła, raka piersi, raka płuca, udowodniły zależność od wieku ciąży (wielkości płodu) oraz odległości płodu od dolnego brzegu pola napromieniania [23].

Leczenie napromienianiem wiąże się z ryzykiem uszkodzenia płodu i dziecka. Uszkodzenie jest zależne od wieku ciąży, dawki pochłoniętej, wielkości pola napromieniania, odległości płodu od dolnej granicy pola napromieniania [24, 25]. Opisano również skutki niezależne od wielkości dawki (tzw. stochastyczne), powodujące wzrost ryzyka zapadalności na białaczki lub mięsaki po 2–10 latach od zakończonego leczenia napromienianiem. Całkowita dawka dopuszczalna (progowa) dla płodu wynosi 0,05–0,1 Gy (5–10 cGy), czyli do 100 mGy. Powyższa dawka jest zgodna z zaleceniami ICRP [24]. Niepożądane efekty napromieniania obejmują głównie: poronienia samoistne, uszkodzenia narządów w trakcie organogenezy, opóźnienie rozwoju psychicznego, fizycznego, umysłowego oraz ryzyko wtórnych nowotworów u dziecka (głównie białaczek i guzów litych) [26].

## Leczenie nowotworów najczęściej występujących u kobiet w ciąży

### Rak piersi

Zgodnie z powszechnie przyjętą definicją rak piersi współistniejący z ciążą jest nowotworem, który zostaje rozpoznany u ciężarnej oraz w okresie 12 miesięcy od porodu.

Szacuje się, że częstość takiej sytuacji klinicznej wynosi 1 na 3–10 tys. ciąż (zależnie od źródła danych), i przewiduje się jej wzrost, gdyż od wielu lat systematycznie wzrasta wiek pierworódek oraz jednocześnie rośnie częstość występowania raka piersi u młodych kobiet [4,

5, 25, 27]. U jednej na pięć kobiet w wieku 25–29 lat, u których rozpoznaje się obecnie raka piersi, będzie on współistniał z ciążą [28].

Rak piersi podczas ciąży histologicznie odpowiada podtypom najczęściej rozpoznawanym u młodych kobiet — sama ciąża nie determinuje zatem biologii tego nowotworu, nie ma wpływu na jego przebieg ani dynamikę. Zwykle jest to rak przewodowy, nisko zróżnicowany (G3), receptorowo „potrójnie negatywny” lub z nadekspresją receptora HER2 (28–58% przypadków) oraz nierzadko również ze współistniejącą inwazją naczyń limfatycznych guza [5, 27, 29].

### Diagnostyka

W przypadku raka piersi nadal — pomimo coraz szerszej wiedzy i dostępu do licznych danych literaturowych na temat współistnienia nowotworów złośliwych i ciąży — poważny problem stanowi opóźnienie rozpoznania, a każdy miesiąc wydłużający czas do rozpoczęcia właściwej terapii niesie ze sobą wzrost ryzyka zajęcia regionalnych węzłów chłonnych o 0,9–1,8% [5, 27].

U ciężarnej można bezpiecznie wykonać większość badań diagnostycznych pozwalających na weryfikację zmiany ogniskowej w piersi. Wysoką czułością i swoistością charakteryzuje się badanie USG, umożliwiające zróżnicowanie zmian torbielowatych i litych [5, 6, 27, 28].

Obustronna MMG jest rekomendowana u wszystkich kobiet z potwierdzoną lub wysoce prawdopodobną zmianą złośliwą. Dawka promieniowania jest w przypadku tego badania mniejsza niż 3 mGy, co odpowiada blisko 7-tygodniowej ekspozycji na promieniowanie tła. Szacowana dawka na obszar macicy i płodu nie przekracza 0,03 mGy [28].

Rak piersi w czasie ciąży ma zwykle postać niebolesnego, wyczuwalnego palpacyjnie oporu, bardzo rzadko jest związany z krwistym wyciekami z brodawki [5, 6, 27, 28].

Rozpoznanie patomorfologiczne stawia się na podstawie badania materiału uzyskanego za pomocą biopsji gruboigłowej guza. Nie jest rekomendowane przeprowadzanie biopsji cienkoigłowej (poza ewentualną koniecznością weryfikacji zajęcia pachowych węzłów chłonnych) z uwagi na bardzo duże ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Patomorfolog musi być zawsze poinformowany o współistnieniu ciąży [5, 6, 27, 28].

Jeżeli skóra piersi jest zaczerwieniona, obrzęknięta, bez ewidentnej obecności guza i stan ten nie ustępuje po zastosowaniu jednej linii antybiotykoterapii, konieczna jest biopsja skóry [5, 6, 27, 28].

Pierwotne uogólnienie choroby u ciężarnej nie jest częste i w decyzji o diagnostyce ewentualnego rozsiewu należy kierować się zasadą, by niepotrzebnie nie ekspozować płodu na promieniowanie jonizujące [5, 27].

W zależności od sytuacji klinicznej powinno się rozważyć wykonanie klasycznego RTG klatki piersiowej

z osłoną płodu, USG z oceną narządów mięsnych jamy brzusznej, a do oceny układu kostnego rekomendowany jest MRI bez kontrastu [5, 6, 27, 28].

U ciężarnej można bezpiecznie przeprowadzić procedurę oceny węzła wartowniczego, przy czym zalecane jest znakowanie wyłącznie radioizotopem, przy rezygnacji z użycia błękitu jako czynnika potencjalnie odpowiedzialnego za reakcję anafilaktyczną u ciężarnej i tym samym istotnie zagrażającego prawidłowemu przebiegowi ciąży. Preferowany jest zabieg jednodniowy, wymagający mniejszej dawki radiokoloidu [5, 6, 27, 28, 30].

### Leczenie chirurgiczne

Z anestetycznego punktu widzenia operacja jest możliwa na każdym etapie ciąży. Zakres operacji definiują te same wskazania, którymi kierujemy się poza ciążą, ale zaawansowanie ciąży stanowi pewne ograniczenia w zakresie możliwości zastosowania leczenia oszczędzającego [5, 6, 27, 28, 30].

U chorych w późnym II oraz w III trymestrze ciąży można rozważyć leczenie oszczędzające, ponieważ RTH uzupełniająca — nierozdzielnie z nim związana — przypadać będzie w tej sytuacji na okres po porodzie (z reguły RTH jest stosowana po około 6 miesiącach pooperacyjnego leczenia systemowego) [5, 6, 27, 28, 30].

Największe wyzwanie stanowi leczenie kobiet ze wczesnym rakiem piersi we wczesnej ciąży. W tej sytuacji nadal optymalnym i najczęściej stosowanym rozwiązaniem pozostaje radykalna mastektomia, a ewentualne uzupełniające napromienianie realizuje się po porodzie [5, 6, 27, 28, 30].

W czasie operacji chora powinna być ułożona w pozycji lewobocznej pochyłonej. Równocześnie powinno być prowadzone monitorowanie czynności skurczowej macicy oraz czynności serca płodu. Należy unikać wszelkich sytuacji mogących stać się przyczyną porodu przedwczesnego (np. hipoksja, gorączka, ból, infekcja lub zakrzepica) [4, 27].

### Radioterapia

W literaturze dostępne są doniesienia, że RTH uzupełniająca raka piersi we wczesnej ciąży (I trymestr oraz początek II trymestru) wydaje się bezpieczna dla płodu (pod warunkiem zastosowania wszystkich niezbędnych osłon) ze względu na jego stosunkowo dużą odległość od pola napromieniania. Są to jednak dane pochodzące z obliczeń na modelach antropomorficznych oraz ekstrapolowane wyniki obserwacji dotyczących ciężarnych ekspozowanych na wybuchy jądrowe w Hiroshimie i Nagasaki oraz w Czarnobylu [25, 27]. Wciąż za najbezpieczniejsze uważa się postępowanie opierające się na odroczeniu napromieniania na czas po rozwiązaniu ciąży [5, 6, 27, 28, 30].

W rozważaniach nad zasadnością i bezpieczeństwem leczenia oszczędzającego w czasie ciąży nie należy zapominać o trudnym do przewidzenia efekcie estetycznym

postępowania z racji stale zmieniającej się budowy gruczołu piersiowego w czasie ciąży i jego przygotowywania się do laktacji [6].

W praktyce najczęściej wybiera się taką opcję leczenia chirurgicznego, która pozwala na zastosowanie uzupełniającej RTH dopiero po porodzie [5, 6, 27, 28].

Możliwość zastosowania RTH w chorobie uogólnionej zależy od lokalizacji przerzutów (ośrodkowy układ nerwowy, przerzuty w kościach poza miednicą i bliskimi okolicami) [6, 27, 28].

### Chemioterapia

Ryzyko teratogenności leków stosowanych podczas CTH raka piersi zależy od rodzaju substancji czynnej, dawki oraz czasu i częstotliwości jej podawania — waha się w przedziale 10–20% w I trymestrze ciąży oraz do 1,3% w II i III trymestrze. Chemioterapia może być stosowana w dwóch ostatnich trymestrach, a wskazania są identyczne jak w wypadku raka piersi niezwiązanego z ciążą [5–7, 27–29].

Z badań dotyczących leczenia raka piersi niezwiązanego z ciążą wynika ewidentnie, że odroczenie CTH prowadzi do zwiększenia ryzyka nawrotu choroby, dlatego też zalecane jest rozpoczynanie leczenia w czasie ciąży (po 14. tygodniu), które powinno być prowadzone w sposób najbardziej zbliżony do terapii chorych nieciążarnych [5–7, 27–29].

Wewnątrzmaciczna ekspozycja na metotreksat może być przyczyną obumarcia płodu lub powstania zespołu wad wrodzonych — schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) jest u ciężarnych bezwzględnie przeciwwskazany. Dokсорubicyna, cyklofosfamid i taksoidy mogą być bezpiecznie wdrażane u chorych na raka piersi współistniejącego z ciążą, przy czym preferowane są programy sekwencyjne (taksoidy przed antracykliną lub po) [4–7, 25, 27, 29].

Aktualne rekomendacje wykluczają leczenie antracykliną lub taksoidem w monoterapii, gdyż jest to leczenie suboptymalne (podobnie jak w wypadku chorych nieciążarnych). Dodawanie fluorouracylu do schematów opartych na antracyklinach i taksoidach nie wiąże się z dodatkowymi korzyściami i nie jest zalecane w leczeniu przed- lub pooperacyjnym [6, 28].

U chorych na potrójnie ujemnego raka piersi mogą natomiast znaleźć zastosowanie pochodne platyny. Nie jest jednoznacznie określone, która z pochodnych jest najskuteczniejsza — jeśli ocenić przenikanie przez łożysko i profil toksyczności, bezpieczniejsza wydaje się karboplatyna, która powinna być lekiem z wyboru w przypadku decyzji o wykorzystaniu tej grupy leków u ciężarnej [6, 28].

Z racji dowiedzionej większej skuteczności coraz szersze zastosowanie w leczeniu uzupełniającym raka piersi niezwiązanego z ciążą znajdują schematy typu *dose-dense* (DD) — ta sama dawka podawana w rytmie krótszym niż standardowy — oraz *intensified dose-dense* (IDD) — dawka wyższa niż standardowa i dodatkowo podawana w krótszym rytmie. Programy DD mogą być

opcją terapeutyczną także dla ciężarnych z rakiem piersi (programy IDD już nie — z uwagi na dostępne jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące ich zastosowania w czasie ciąży oraz ze względu na ich związek z wysokimi odsetkami występowania istotnych klinicznie niedokrwistości i gorączki neutropeniczej mimo stosowania pierwotnej profilaktyki granulocytarnymi czynnikami wzrostu) [6, 28].

Nie są dostępne żadne dane na temat stosowania nab-paklitakselu w czasie ciąży, lek ten nie jest więc rekomendowany [6, 28].

Niskim współczynnikiem przenikania przez łożysko cechuje się winorelbina (w formie dożylną i doustną) — jest ona lekiem zalecanym w przypadku wystąpienia oporności na taksoidy i/lub antracykliny oraz w razie istnienia innych przeciwwskazań do ich zastosowania [28].

### Hormonoterapia

Stosowanie hormonalnego leczenia systemowego jest w czasie ciąży przeciwwskazane. Mimo że istnieją doniesienia o bezpiecznym stosowaniu tamoksyfenu u ciężarnych z uogólnionym rakiem piersi, jednocześnie bardzo dobrze znane jest ryzyko wrodzonych uszkodzeń płodu w związku z wewnątrzmaciczną ekspozycją na tamoksyfen (zespół Goldenhara — połowiczy niedorozwój twarzy i wady układu płciowego) [5, 6, 27–29, 31, 32].

### Leczenie anti-HER2

Leki anti-HER2 są również w czasie ciąży przeciwwskazane, ponieważ receptor HER2 uczestniczy w procesie rozwoju nerek u płodu i jego blokowanie w czasie ciąży skutkuje zaburzeniami produkcji wód płodowych, co w konsekwencji może spowodować wystąpienie poważnego zagrożenia dla przebiegu ciąży [5, 6, 27–29, 31, 32].

### Poród

Sposób rozwiązania ciąży u chorej na raka piersi warunkują przede wszystkim wskazania położnicze — tylko w wyjątkowych sytuacjach (np. bardzo duże zaawansowanie choroby lub dynamiczna progresja) o konieczności porodu przedwczesnego decydują wskazania onkologiczne.

U pacjentek, które będą kontynuować leczenie systemowe po porodzie, konieczne jest zahamowanie laktacji [5, 6, 27–29, 31, 32].

### Rokowanie

Nie dowiedziono, aby rak piersi u ciężarnej wiązał się z gorszym rokowaniem niż w przypadku wystąpienia tej choroby poza ciążą. Nie wykazano takiej zależności także dla luminalnych podtypów raka piersi, w przeszłości niesłusznie uważanych za najbardziej niebezpieczne w czasie ciąży w związku z hipotezą wpływu czynników hormonalnych na progresję nowotworu [27, 33, 34].

Udowodniono bezspornie, że przerwanie ciąży nie poprawia rokowania [27, 33, 35].

## Rak szyjki macicy

### Charakterystyka

Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów najczęściej współistniejących z ciążą (0,1–12 na 10 tys. ciąż) [34].

Rokowanie chorych na raka szyjki macicy w ciąży jest podobne do rokowania u kobiet niebędących w ciąży. Z uwagi na istotę choroby dane naukowe są kategorii IV, B (małe grupy chorych/opinie ekspertów). Planowanie i prowadzenie leczenia powinno odbywać się w zespole wielospecjalistycznym (perinatolog i neonatolog oraz specjaliści z zakresu dziedzin onkologicznych), a celem winno być zapewnienie właściwego leczenia matki oraz bezpieczeństwa płodu [36].

Metody postępowania obejmują leczenie zachowawcze i postępowanie chirurgiczne lub radiochemioterapię oraz zależą od pragnienia chorej donoszenia ciąży, możliwości utrzymania zajścia w kolejną ciążę, stopnia zaawansowania nowotworu, wielkości guza oraz wieku ciężarowego [34, 36].

Ze względu na częste badania ginekologiczne w ciąży możliwości rozpoznania raka szyjki macicy są w tym okresie trzykrotnie większe. W związku z prowadzeniem w wielu krajach skutecznego programu badań przesiewowych oraz szczepień zachorowalność na inwazyjnego raka szyjki macicy obniża się, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko współwystępowania z ciążą. Równocześnie z uwagi na przesuwanie okresu prokreacji w społeczeństwach zachodnich częstość tego nowotworu w grupach niebiorących udziału w skryningu wzrasta [36].

### Stany przednowotworowe HSIL (CIN2+)

W przypadku zmian typu dysplazji śródnabłonkowej HSIL (CIN2+) podstawą jest postępowanie wyczekujące. Częstość progresji do postaci inwazyjnych jest bardzo niska (0–0,4%). Podstawą postępowania jest powtarzanie kolposkopii co 12 tygodni. Może być ona jedynym postępowaniem, jeżeli badająca osoba z dużym doświadczeniem jest przekonana o braku cech inwazji. W przypadku wątpliwości zasadne jest wykonanie biopsji celowanej.

Nie zaleca się wykonywania skrobienia kanału szyjki macicy lub metod ablacyjnych.

Konizacja powinna być wykonana, jeżeli stwierdza się niezgodności między badaniami cytologicznymi i kolposkopowymi budzącymi podejrzenie inwazji.

Właściwe leczenie odracza się do okresu poporodowego, zwłaszcza że zmiany te często ulegają samoistnej regresji (48–70% przypadków). Nie ma onkologicznych wskazań do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego [37].

### Postacie inwazyjne

Metody leczenia są istotnie różne w zależności od tego, czy chora chce donosić ciążę lub utrzymać możliwość zajścia w kolejną.



Tabela 1. Metody leczenia w przypadku braku woli zachowania ciąży i dalszej zdolności do prokreacji

Stopień FIGO	Opcja terapeutyczna
IA1	Prosta histerektomia z płodem w macicy
IA2 do IIA1	Radykalna histerektomia do 24. tygodnia ciąży
IIA2 do IIIB	Chemioradioterapia (w I trymestrze radioterapia wywołuje poronienie; po instrumentalnym opróżnieniu macicy nie jest wymagane opóźnienie radioterapii; w II trymestrze obumarcie płodu następuje po 10–15 frakcjach radioterapii)

Postępowanie powinno się opierać na:

- wieku ciążowym dokładnie określonym za pomocą USG;
- ocenie kolposkopowej przeprowadzonej przez doświadczonego specjalistę;
- wynikach badania klinicznego;
- wynikach badania ginekologicznego (jeżeli konieczne, to w znieczuleniu ogólnym);
- wynikach badania USG;
- wynikach badania MRI, które jest metodą referencyjną w ocenie wielkości zmiany i naciekania na okoliczne tkanki oraz wykrywania przerzutów do węzłów chłonnych (należy unikać stosowania kontrastu).

Markery surowicze są nieprzydatne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia; badań TK i PET-TK można używać jedynie w sytuacji uzasadnionej klinicznie (podejrzenie rozsiewu choroby).

W przypadku braku woli zachowania obecnej ciąży u kobiet, które nie mają dalszych planów prokreacyjnych, postępowanie nie różni się od leczenia chorych niebędących w ciąży, z wyjątkiem konieczności jej zakończenia, i jest zależne od zaawansowania choroby (tab. 1).

U chorych, które nie chcą zachować obecnej ciąży, ale planują dalsze ciążę, możliwość zachowania tej zdolności jest ograniczona do stopnia IIA1 z wielkością guza do 2 cm. W wyższych stopniach zaawansowania leczenie oszczędzające macicę nie jest racjonalne.

U chorych w stopniu IA–IIA1 (wielkość guza do 2 cm) postępowaniem z wyboru jest przerwanie ciąży z następową radykalną trachelektomią [36].

W przypadku chęci utrzymania ciąży postępowanie zależy od wieku ciąży w chwili rozpoznania oraz stopnia zaawansowania. Należy dążyć do zapewnienia maksymalnie długiego czasu rozwoju płodu wewnątrz macicy [38].

Wiek ciążowy i stopień zaawansowania decydują o możliwych opcjach terapeutycznych. W przypadku rozpoznania raka szyjki macicy w I trymestrze należy odroczyć etap leczenia do II trymestru (w nowotworach o niskim stopniu zaawansowania opóźnienie ostatecznego leczenia o 6–8 tygodni jest bezpieczne) [39]. Jeśli raka szyjki macicy rozpoznano w II trymestrze, postępowanie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu:

- stopień IA1 — konizacja; w przypadku pozytywnych marginesów cięcia (46–50% przypadków) wskazana

jest powtórna konizacja; ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych — około 1,5%; poród może się odbyć drogami naturalnymi;

- stopień IA2–IB1 (wielkość guza do 2 cm) — limfadenektomia miednicza (laparoskopowa), która pozwala zidentyfikować chore o wysokim ryzyku rozsiewu nowotworu:

- wynik negatywny — konizacja lub prosta trachelektomia; radykalne trachelektomie są obciążone istotnym ryzykiem poronień (33%) przy ryzyku występowania zmian w przymaciach mniejszym niż 1%;
- wynik pozytywny — leczenie neoadiuwantowe (NACT, *neoadjuvant chemotherapy*);

- stopień IB1 (wielkość guza większa niż 2 cm) — limfadenektomia miednicza (laparoskopowa), która pozwala zidentyfikować chore o wysokim ryzyku rozsiewu nowotworu:

- wynik negatywny — NACT,
- wynik pozytywny — w chorobie zaawansowanej (ze stwierdzanymi przerzutami do węzłów chłonnych) proponuje się terminację ciąży i standardowe postępowanie jak u chorych niebędących w ciąży;

- stopień IB2 i wyższe — NACT celem stabilizacji choroby (zmniejszenie wielkości guza nie jest celem podstawowym):

- cisplatyna — 50–100 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni,
- karboplatyna — AUC 5,0,
- cisplatyna — 60 mg/m<sup>2</sup> + paklitaksel — 135 mg/m<sup>2</sup> (liczba cykli zależy od czasu koniecznego do uzyskania dojrzałości płodu; jeżeli możliwe jest jedynie podanie jednego cyklu CTH do momentu uzyskania dojrzałości płodu, należy zrezygnować z tego leczenia),
- poród drogą cięcia cesarskiego z następowym postępowaniem analogicznym do standardowego — radykalna histerektomia lub radiochemioterapia [40].

W przypadku progresji w trakcie wstępnej chemioterapii konieczne jest standardowe postępowanie.

W III trymestrze istnieje wskazanie do wykonania cięcia cesarskiego w chwili uzyskania dojrzałości płodu z następowym leczeniem standardowym.

## Nowotwory złośliwe jajnika

### Charakterystyka

Częstość występowania zmian w przydatkach wynosi 2–4% [15, 41]. Około 6% z operowanych zmian ma charakter złośliwy (nowotwory nabłonkowe — 49–75%; nowotwory pochodzące ze sznurów płciowych — 9–16%; nowotwory z komórek rozrodczych — 6–40%) [42].

Z uwagi na istotę choroby dane naukowe są kategorii IV, B (małe grupy chorych/opinie ekspertów). Planowanie leczenia i jego prowadzenie powinno odbywać się w zespole wielospecjalistycznym, w którego skład powinni wchodzić perinatolog i neonatolog i którego celem winno być optymalne leczenie przeciwnowotworowe matki oraz zapewnienie bezpieczeństwa płodu.

Nowotwory jajnika w ciąży często są mniej zaawansowane niż u kobiet niebędących w ciąży ze względu na częste badania ginekologiczne i USG w tym okresie. W 25% przypadków nowotwór jajnika w ciąży manifestuje się objawami ostrego brzucha z powodu skręcenia lub pęknięcia guza [43].

Po rozpoznaniu guza jajnika u kobiety w ciąży specjalista o odpowiednim doświadczeniu powinien wykonać USG. Diagnostyczna przydatność markerów nowotworowych jest ograniczona ze względu na zmiany związane z ciążą.

Ustalenie rozpoznania jest możliwe po laparotomii/laparoskopii, przy czym optymalnie wymienione zabiegi należy wykonywać między 13. a 16. tygodniem ciąży.

### Nienabłonkowe nowotwory złośliwe

W większości przypadków nowotwory, które nie wiodą się z nabłonka, rozpoznaje się w stopniu I według klasyfikacji FIGO (80%). Zazwyczaj wystarczającym postępowaniem jest wycięcie zmienionego jajnika wraz z jajowodem, siecią oraz pobranie popłuczyn i wykonanie biopsji z jamy otrzewnej. W przypadku nieobecności powiększonych węzłów chłonnych nie zleca się limfadenektomii. Należy do minimum ograniczyć manipulację macicą.

Leczenie operacyjne jest wystarczające w przypadku dysgerminoma oraz niedojrzałego potworniaka w stopniu I.

W przypadku konieczności stosowania CTH zaleca się schematy złożone z paklitakselu i pochodnej platyny, a drugą opcję stanowi schemat BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). Część ekspertów proponuje zastąpienie etopozydu winblastyną w schemacie BEP ze względu na niższe ryzyko toksyczności (wtórne białaczki i mielosupresja).

Wskazany jest ścisły nadzór. Efektywność markerów jest ograniczona. Po zakończeniu ciąży należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego w celu oceny zaawansowania choroby [43, 44].

### Nowotwory nabłonkowe — guzy o granicznej złośliwości

Guzy o granicznej złośliwości zazwyczaj rozpoznaje się w I stopniu zaawansowania według FIGO. Występują 1,5 razy częściej niż raki. Postępowaniem z wyboru jest chirurgiczne leczenie (wykonanie jednostronnej adnektomii, wycięcie sieci, pobranie popłuczyn i biopsji jamy otrzewnej) bez limfadenektomii drogą laparotomii lub laparoskopii. Kluczowe jest unikanie rozerwania guza.

W przypadku zajęcia obu jajników można je usunąć po 13. tygodniu ciąży. Nie ma wskazań do CTH. Istnieje możliwość porodu drogą pochwową.

Z uwagi na stwierdzaną wysoką częstość zmian w stopniu III wskazana jest weryfikacja chirurgiczna po zakończeniu ciąży.

### Nabłonkowe nowotwory złośliwe

Postępowanie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania. W stopniu IA (G1) wystarcza chirurgiczne leczenie (wykonanie jednostronnej adnektomii, wycięcie sieci, pobranie popłuczyn i biopsji jamy otrzewnej) bez limfadenektomii z powtórzną oceną zaawansowania po zakończeniu ciąży. Kluczowe jest unikanie rozerwania guza. W stopniach od IA (G2) do IIA należy rozważyć CTH uzupełniającą.

W przypadku bardziej zaawansowanych stopni wybór postępowania zależy od woli utrzymania ciąży, oczekiwanego stopnia zaawansowania oraz wieku ciążowego (granica możliwości zachowania ciąży — 20. tydzień; wcześniej z wyboru optymalna cytoredukcja połączona z usunięciem macicy i CTH; po 20. tygodniu — możliwość utrzymania ciąży, a zabieg operacyjny głównie w celu potwierdzenia rozpoznania).

Strategia leczenia chorych w ciąży z rozpoznaniem zaawansowanych raków jajnika obejmuje przeprowadzenie:

- pierwotnej resekcji połączonej z zakończeniem ciąży drogą cięcia cesarskiego i następową CTH;
- pierwotnej resekcji z następową CTH w trakcie ciąży oraz uzupełniającym leczeniem chirurgicznym w trakcie porodu lub po porodzie.

W przypadku chęci zachowania ciąży należy unikać suboptymalnych zabiegów chirurgicznych, które nie wpływając na wydłużenie życia, narażają dodatkowo płód.

Podczas ciąży w leczeniu uzupełniającym i w chorobie zaawansowanej proponuje się CTH złożoną z cisplatyny lub karboplatyny oraz paklitakselu (dawki oraz schematy analogiczne do chorych niebędących w ciąży). Zaleca się biometrię płodu po każdym cyklu CTH. Poród powinien nastąpić między 35. a 37. tygodniem ciąży po przynajmniej 3-tygodniowej przerwie od ostatniego cyklu CTH. Brakuje danych na temat bezpieczeństwa stosowania bewacyzumu.

Można rozważać poród drogami natury z następową zaplanowaną laparotomią lub poród drogą cięcia cesarskiego z równoczesnym zmniejszeniem masy guza [43, 45–47].

## Chłoniaki

### Charakterystyka

Chłoniaki zajmują 4. miejsce wśród nowotworów w ciąży. Najczęściej rozpoznawany jest chłoniak Hodgkina — spotykany raz na 1–3 tys. ciąż (0,7–8,1 na 100 tys. porodów) [48]. Współwystępowanie chłoniaków nieziarniczych jest rzadsze i wynosi 1 na 5 tys. ciąż (7,7 na 100 tys. porodów w 2011 r.), co wiąże się z rozpoznaniem tego typu chłoniaków częściej wśród kobiet po 40. roku życia [49]. W chłoniakach nieziarniczych w ciąży najczęściej rozpoznajemy: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, chłoniaka z komórek T, chłoniaka Burkitta oraz chłoniaka immunoblastycznego w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego.

Etiologia chłoniaka u kobiet w ciąży jest identyczna jak u innych pacjentów. Nie stwierdzono dodatkowych przyczyn powstania chłoniaka w okresie ciąży. Wyniki badań Lishnera i wsp. potwierdziły, że obraz kliniczny, przebieg choroby, odpowiedź na leczenie oraz całkowity czas przeżycia są podobne do grupy pacjentek nie ciążarnych [50]. Aviles i wsp. nie wykazali niekorzystnego wpływu rozpoznania chłoniaka na przebieg ciąży, rozwój płodu oraz przebieg porodu lub położu. Rokowanie chorych na chłoniaki jest podobne do obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży pod warunkiem prawidłowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [51].

Wykonanie koniecznych badań w diagnostyce chłoniaka w ciąży jest trudne. Wiąże się to z koniecznością przeprowadzenia badań oceniających stopień zaawansowania, które mają teratogeny wpływ na płód (np. PET/TK, TK jamy brzusznej z miednicą, RTG przewodu pokarmowego). Badanie USG jamy brzusznej powinno być stosowane w celu określenia zakresu i rozmiaru (np. pozaotrzewnowej lokalizacji) chłoniaka, a do określenia stopnia zaawansowania poza badaniem przedmiotowym winno wykorzystać się również badania laboratoryjne oraz — w szczególnych przypadkach — trepanobiopsję szpiku (np. występowanie objawów ogólnych — B; występowanie nieprawidłowości w badaniu morfologii krwi pod postacią niedokrwistości, małopłytkowości lub leukopenii) [51]. Możliwe jest w ciąży wykonanie badania RTG klatki piersiowej z osłoną płodu lub bezpieczniejszego badania MRI zamiast TK. Konieczne są natomiast badania USG płodu w momencie rozpoznania i wdrożenia leczenia oraz jego monitorowania. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka powinno opierać się na badaniu pobranego węzła chłonnego, materiału pobranego operacyjnie, biopsji lub cytometrii.

### Leczenie

Bachanova i Connors [52] potwierdzili, że podejmując decyzję o leczeniu chłoniaków w ciąży, należy brać pod uwagę nie tylko aspekty medyczne, lecz także przekonania religijne, społeczne, psychologiczne, etyczne i kulturowe chorej oraz ojca dziecka, a także stanowisko lekarza, który ma prowadzić postępowanie lecznicze. Leczenie chorych na chłoniaki w ciąży jest zależne od: typu histopatologicznego chłoniaka, obrazu klinicznego (w tym stopnia zaawansowania klinicznego), wieku ciąży, możliwości maksymalnej ochrony płodu, zagrożenia dla matki i płodu oraz możliwości maksymalnych korzyści dla chorej z zachowaniem jej zdolności rozrodczych w przyszłości. Wyniki badań Gobbi i wsp. [53] oraz Nisce i wsp. [53] potwierdziły, że nie ma różnic w czasie przeżycia całkowitego u pacjentek chorych na chłoniaka, które poddały się terapeutycznej aborcji w porównaniu do tych, u których tego zabiegu nie wykonano. Aviles i wsp. [53], Pereg i wsp. [54, 55], a także El-Hemaidi i wsp. [56] przedstawili algorytm postępowania w chłoniaku Hodgkina w zależności od trymestru ciąży i stopnia zaawansowania. Zalecane w I trymestrze ciąży wskazanie do napromieniania może stanowić stopień IA zaawansowania w izolowanych zmianach nadprzeponowych (np. szyjne lub pachowe węzły chłonne; obowiązkowa osłona jamy brzusznej). W niskich stopniach zaawansowania w I trymestrze ciąży można rozważyć również monoterapię winblastyną, a w zaawansowanej chorobie w I trymestrze ciąży konieczne jest rozważenie przerwania ciąży. Jednocześnie w wyższych stopniach zaawansowania należy podjąć natychmiastowe leczenie po terapeutycznej aborcji. U chorych na chłoniaka Hodgkina będących w II lub III trymestrze ciąży rozważa się zastosowanie schematu ABVD, przy wzięciu jednak pod uwagę mielosupresyjnych działań tego leczenia.

Wyniki zastosowania poszczególnych schematów leczenia systemowego (ABVD, MOPP, monoterapia winblastyna, ABV) w niewielkich liczebnie grupach pacjentek zostały przedstawione przez Azim i wsp. [17]. Od lat 90. XX wieku w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie leczono 54 ciężarne z chłoniakiem Hodgkina schematem EVA (etopozyd, winblastyna i doksorubicyna) — również z wysoką skutecznością.

Algorytm postępowania w wypadku chłoniaków nieziarniczych [54, 55, 57, 58] zakłada dla chłoniaków z dużych komórek B w stopniu zaawansowania I z małą masą nowotworu rozważenie napromieniania w przypadkach izolowanych zmian szyjnych lub pachowych w I trymestrze. Dla agresywnych i przebiegających z objawami w tym trymestrze obowiązuje natychmiastowe wdrożenie leczenia po terapeutycznej aborcji.

U chorych na chłoniaka nieziarniczego w II–III trymestrze ciąży zalecane jest postępowanie indywidualizowane zależne od stopnia zaawansowania, typu mikroskopowego, występowania objawów ogólnych.

Pereg i wsp. [55] oraz Rizack i wsp. [59] rozważają polichemioterapię zawierającą doksorubicynę, cyklofosfamid, alkaloidy *vinca* oraz zastosowanie napromieniania na wybrane pola powyżej przepony.

W przypadku chłoniaków o powolnym przebiegu i umiejscowieniu powyżej przepony, np. chłoniaków grudkowych, należy odroczyć leczenie do okresu po porodzie lub rozważyć chemioterapię według programu R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) lub monoterapię rytuksymabem [53].

Wyniki CTH chłoniaków nieziarniczych u kobiet ciężarnych przy zastosowaniu schematów CHOP i innych z użyciem antracyklin lub bez oraz CHOP w połączeniu z rytuksymabem [17] nie pozwalają jeszcze na to, by uznać je za wskazanie zalecane w praktyce klinicznej. W oczekiwaniu na więcej danych klinicznych należy zatem opierać się na indywidualizacji postępowania w tych sytuacjach klinicznych [39, 49].

## Czerniak skóry

### Charakterystyka

Czerniak stanowi około 6–8% wszystkich nowotworów współistniejących z ciążą i występuje z częstością 2,8–5 na 100 tys. ciąż. Rozpoznanie powinno być zawsze ustalane na podstawie całkowitego wycięcia zmiany. Po zabiegu operacyjnym można rozważyć procedurę oceny węzła wartowniczego. W ciąży obserwuje się wzrost pigmentacji i zmian w obrębie znamion, co uzasadnia ścisły nadzór dermatologiczny z oceną dermatoskopową włącznie.

Wpływ ciąży na przebieg czerniaka nie jest jednoznacznie określony, wiadomo jednak, że jest on najczęstszym nowotworem, który daje przerzuty do łożyska i płodu. W grupie chorych na czerniaka w okresie ciąży łożysko po porodzie musi być poddane ocenie patomorfologicznej w celu wykrycia lub wykluczenia przerzutów. Potwierdzenie obecności przerzutów nakazuje ścisłą obserwację dzieci w kierunku rozwoju tego nowotworu, ponieważ według niektórych doniesień śmiertelność wśród tych dzieci może wynosić nawet 25% [60].

### Leczenie

Leczenie czerniaka polega na chirurgicznym wycięciu zmiany z marginesami wynoszącymi 1–2 cm w zależności od grubości nacieku (przy nacieku  $\leq 2$  mm — 1 cm;  $> 2$  mm — 2 cm). W stopniach pT1b–pT4b można rozważać wycięcie wartowniczego węzła chłonnego. W stopniach III i IV należy wyciąć węzły chłonne i ewentualne guzki satelitarne. Chemioterapia nie ma praktycznego zastosowania, zwłaszcza w chorobie miejscowo zlokalizowanej. Istnieją opisy niewielkich grup chorych, u których w zaawansowanej ciąży stosowano interferon alfa lub dakarbazynę [ryzyko względne (RR, *relative risk*) — ok. 20%]. Opisano 36 przypadków leczenia dakarbazyną w ciąży (w monoterapii i polichemioterapii) — obserwowano

poważne uszkodzenia płodów przy stosowaniu leku w I trymestrze, a w grupie chorych leczonych w II i III trymestrze jeden płód obumarł, a 50% dzieci urodziło się przedwcześnie. Stosowanie interferonu w ramach uzupełniającego leczenia jest kontrowersyjne wobec braku wpływu na odległe przeżycia. Obecnie u kobiet niebędących w ciąży stosuje się leki celowane, ponieważ są one bardziej skuteczne. W piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki stosowania wemurafenibu; dziecko kobiety, której podawano lek od 25. tygodnia ciąży przez 5 tygodni do rozwiązania, urodziło się w 30. tygodniu z obniżoną wagą bez poważnych uszkodzeń. Jak dotąd nie ma w literaturze danych dotyczących stosowania pembrolizumabu i niwolumabu u kobiet w ciąży, ale z uwagi na budowę i mechanizm działania tych leków istnieje duże ryzyko teratogenności. Mogą one być odpowiedzialne za poronienia, obumarłe ciążę i inne powikłania. Ipilimumabu — z powodu mechanizmu działania — nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Czerniak jest najczęstszym nowotworem, który daje przerzuty do łożyska i płodu. W opisanej grupie 87 chorych na różne nowotwory z przerzutami do płodu i łożyska było 27 (31%) chorych na czerniaka. W grupie tej u sześciu płodów stwierdzono przerzuty, pięcioro dzieci zmarło w okresie do 8 miesięcy od porodu, natomiast 18 dzieci urodziło się bez objawów choroby, mimo że w łożyskach stwierdzano komórki czerniaka. Również w tej grupie zaobserwowano, że głównie przerzuty występowały u chłopców [61].

## Rak jelita grubego

Rak jelita grubego występuje z częstością 1 na 13 tys. ciąż, a najczęściej w okresie ciąży stwierdza się raka odbytnicy (60–86%). Wprawdzie jest nowotworem występującym głównie u osób starszych (średni wiek: ok. 68 lat), jednak 5,4% raków jelita grubego jest rozpoznawanych u osób poniżej 45. roku życia, a przewiduje się, że około 2030 roku u osób w wieku 20–34 lat zachorowanie wzrośnie o około 100%. Dotychczas opisano około 350 przypadków ciąży powikłanej rakiem jelita grubego. Nowotwór ten jest bardzo często rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby (ok. 62% — stopień C i D wg klasyfikacji Dukesa), co wynika z przypisywania ciąży objawów związanych z nowotworem (np. zaparcia, niedokrwistość, ból w podbrzuszu, krwawienia z odbytnicy, nudności, wymioty). Diagnostyka raka jelita grubego w ciąży obejmuje RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy oraz endorektalne, a także ewentualnie badanie MRI i kolonoskopię lub sigmoidoskopię z biopsją. W badaniu opisującym 48 sigmoidoskopii i 8 kolonoskopii wykonanych u kobiet w ciąży nie stwierdzano powikłań. Zalecenia międzynarodowe proponują wykonywanie również TK klatki piersiowej (stosunkowo niska ekspozycja płodu na promieniowanie jonizujące — 0,002–0,2 mGy) [62].



## Leczenie

W przypadku rozpoznania choroby przed 20. tygodniem ciąży i istnienia możliwości leczenia należy wykonać radykalne wycięcie zmiany z następową uzupełniającą CTH, która powinna być wdrożona po upływie I trymestru ciąży. W sytuacji rozpoznania nowotworu po 20. tygodniu ciąży można odroczyć leczenie chirurgiczne do uzyskania przez płód dojrzałości lub wcześniej rozwiązać ciążę i stosować radykalne metody postępowania po okresie 1–2 tygodni od rozwiązania (zasady zgodne ze standardami dotyczącymi wszystkich chorych ciężarnych). Alternatywnie można zaproponować radykalne leczenie chirurgiczne i kontynuowanie ciąży oraz zastosowanie uzupełniającej CTH po rozwiązaniu. W raku odbytnicy proponuje się rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego, ponieważ miejscowy guz może utrudnić poród drogą naturalną.

W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia (np. naciekanie okolicznych struktur, w tym macicy, lub wystąpienie niedrożności) postępowanie jest indywidualizowane (np. histerektomia, kolostomia oraz wstępna CTH). W chorobie zaawansowanej można rozważyć przerwanie ciąży w I trymestrze lub zastosowanie chemioterapii paliatywnej w II i III trymestrze.

Chemioterapia oparta na fluorouracylu wydaje się leczeniem z wyboru, ponieważ lek ten stosowany w II i III trymestrze ciąży jest bezpieczny [12]. W grupie 161 chorych w ciąży obserwowano jedynie u 2 dzieci (1,2%) poważne komplikacje w postaci zrośniętych palców i hipertrofii w kończynie dolnej. Można ewentualnie rozważyć rozszerzenie CTH o oksaliplatynę lub irynotekan, ale jak dotychczas doniesienia o stosowaniu wymienionych leków u kobiet w ciąży są nieliczne. Oksaliplatyna była stosowana jedynie u 7 chorych, w tym u 6 po upływie I trymestru, i poza objawami niedoczynności tarczycy u 1 dziecka innych objawów niepożądanych nie obserwowano. Natomiast irynotekan stosowano jedynie u 2 chorych po upływie I trymestru; u 1 dziecka zaobserwowano pewne zahamowanie rozwoju wewnątrz macicy, stwierdzone bezpośrednio po porodzie [8, 10].

Rokowanie u chorych na raka jelita grubego w ciąży jest podobne do rokowania u kobiet nieciężarnych i zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania. W badaniu INCIP w grupie 41 chorych 2-letnie przeżycie wynosiło 65% [62].

## Rak żołądka

Rak żołądka występuje u kobiet w ciąży rzadko — jest rozpoznawany w przebiegu około 0,1% wszystkich ciąż. Najczęściej w ciąży obserwuje się raka gruczołowego o obrazie histologicznym rozlanym. Podobnie jak w przypadku raka jelita grubego objawy choroby przypisuje się ciąży i dlatego często nowotwór jest bardzo późno rozpoznawany. Rozpoznanie w ciąży stawia się na podstawie wykonanej gastroskopii z biopsją, a stopień

zaawansowania ustala się na podstawie USG, MRI jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej. Jeśli występują objawy zagrażające życiu (np. krwawienie lub perforacja), należy operować bez względu na wiek ciąży. Jeżeli choroba jest rozpoznana przed 24. tygodniem ciąży i jest operacyjna, można zastosować leczenie chirurgiczne lub zakończyć ciążę i leczyć chorobę tak, jakby nie była ciężarna, natomiast w późniejszej ciąży zabieg operacyjny może być odroczony do okresu po porodzie. W literaturze dane dotyczące CTH w raku żołądka są bardzo ograniczone, ale sugerują bezpieczną CTH po upływie I trymestru opartą na paklitakselu i fluorouracylu.

Sakamoto i wsp. [63] przedstawili niekorzystne rokowanie u 85 chorych na raka żołądka w ciąży, ponieważ przeżycie 1-letnie wynosiło 18%, a 2-letnie — 15,1%.

Nie zaleca się zachodzić w ciążę po leczeniu z powodu raka żołądka wcześniej niż po 3–5 latach od jego zakończenia z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu [62, 63].

## Rak trzustki

Rak trzustki u kobiet w ciąży występuje jeszcze rzadziej niż rak żołądka. W literaturze anglosaskiej opisano zaledwie kilkanaście przypadków takich chorych. Najczęściej wykrywane były przypadki choroby bardzo zaawansowanej, co można wiązać z faktem przypisywania objawów choroby ciąży oraz biologii tego nowotworu. Rozpoznanie ustala się na podstawie USG (najlepiej przezprzelykowej) z biopsją oraz MRI. Jeśli nowotwór zostanie rozpoznany przed 24. tygodniem ciąży i jest operacyjny (ok. 20% przypadków), można zastosować leczenie chirurgiczne w każdym przypadku, natomiast w późniejszej ciąży można rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego z zachowaniem ciąży, operowanie po rozwiązaniu lub zakończeniu ciąży (np. indukcja porodu) i leczyć jak chorobą nieciężarną. Brak doświadczeń dotyczących CTH u kobiet w ciąży leczonych z powodu raka trzustki, a leki standardowe w tym rozpoznaniu (np. gemcytabina) były stosowane u kobiet w ciąży jedynie w pojedynczych przypadkach. Rokowanie u chorych na raka trzustki w ciąży jest złe. W jednym z badań 5 na 10 chorych zmarło w ciągu 4 miesięcy po porodzie. Nie zaleca się również, podobnie jak w wypadku raka żołądka, zachodzenia w ciążę wcześniej niż 5 lat po leczeniu z powodu raka trzustki z uwagi na duże ryzyko nawrotu choroby [62].

## Rak płuca

Rak płuca jest rozpoznawany u kobiet w ciąży bardzo rzadko. Dotychczas opisano w anglojęzycznej literaturze zaledwie 66 przypadków ciężarnych chorujących na raka płuca — u większości (82%) występował rak niedrobnokomórkowy (głównie gruczołowy) w znacznym zaawansowaniu (97% — III i IV stopień). Rak drobnokomórkowy występował w 18% przypadków. Rokowanie było bardzo złe. Większość chorych przeżywała 3–9 miesięcy,

a 12% zmarło w ciągu miesiąca po porodzie. Jedynie 12 pacjentek, z mniej zaawansowaną chorobą, przeżyło 12 i nieco więcej miesięcy.

### Leczenie

W opisywanej grupie chorych ponad połowa była leczona systemowo po porodzie, a tylko 24% — w czasie ciąży. Dominowała CTH oparta na związkach platyny w połączeniu z winorelbina, taksoidami, gemcytabiną lub etopozydem. W jednym przypadku stosowano erlotynib na początku ciąży (chora zaszła w ciążę w trakcie leczenia), ale lek odstawiono w 8. tygodniu — nie obserwowano negatywnego wpływu na płód. Ponadto leczono erlotynibem i gefitynibem jeszcze trzy chore, a dwie otrzymywały kryzotynib. Leczeniem celowanym uzyskano kilkumiesięczną stabilizację choroby, podczas gdy odpowiedź na CTH była niekorzystna. Z powodu zaawansowania choroby i złego stanu ogólnego ciężarnych u wielu z nich poród był wywoływany przed czasem. Mimo to 82% dzieci urodziło się zdrowych. W 14 przypadkach obserwowano przerzuty do łożyska, a w trzech — do płodu.

Bardzo trudno opracować wytyczne postępowania u kobiet chorych na raka płuca w ciąży ze względu na rzadkość takiej sytuacji klinicznej, niewielkie doświadczenie oraz złe rokowanie. Chorą należy poinformować o rokowaniu i ograniczonych możliwościach terapeutycznych, aby mogła ona podjąć świadomą decyzję o utrzymaniu ciąży. Jeśli będzie chciała utrzymać ciążę, można zaproponować CTH opartą na związkach platyny w połączeniu z winorelbina lub taksoidami po upływie I trymestru ciąży [64, 65].

### Rak tarczycy

Rak tarczycy występuje z częstością 14 przypadków na 100 tys. ciąż, a około 6–10% raków tarczycy jest rozpoznawanych w ciąży. Diagnostyka powinna obejmować USG tarczycy, badania hormonów tarczycowych, a zmiany guzkowe mierzące 1 cm i więcej powinny być zweryfikowane histopatologicznie za pomocą biopsji cienkoigłowej niezależnie od okresu ciąży. Przy potwierdzeniu obecności raka tarczycy, a zwłaszcza gdy guz szybko rośnie i obraz histologiczny jest niekorzystny, należy leczyć chirurgicznie w II trymestrze ciąży (subtotalne lub totalne wycięcie). W przypadku raka pęcherzykowego (wg niektórych autorów właśnie to rozpoznanie jest wskazaniem do operacji) lub wczesnego stadium i małego raka brodawkowego można odroczyć leczenie chirurgiczne do okresu po porodzie. Konieczne jest w takiej sytuacji prowadzenie ścisłej obserwacji chorej (co najmniej w każdym trymestrze USG tarczycy) — i jeśli guz powiększy się o 20% lub pojawią się przerzuty do węzłów chłonnych albo objawy uciskowe, należy go wyciąć. Jeśli chore są leczone lewotyroksyną, stężenie

hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) powinno być utrzymane na niskim, ale znaczącym poziomie (0,1–1 mU/L), a T4 — w granicach normy. Leczenie izotopem jodu jest przeciwwskazane w ciąży i w okresie karmienia. W ciąży przeciwwskazane jest również leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej. Rokowanie u chorych na raka tarczycy jest podobne jak u nieciężarnych [2].

### Ostre i przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne

Rozpoznanie ostrej lub przewlekłej choroby mieloproliferacyjnej w trakcie ciąży jest jednym z najbardziej dramatycznych zdarzeń w życiu kobiety i jej rodziny oraz stanowi również wyzwanie dla zespołu lekarskiego, który musi dokonać wyboru postępowania zapewniającego optymalne leczenie matki i jednocześnie minimalizującego działania niepożądane u płodu. Prezentacja choroby jest taka sama jak w populacji ogólnej. Zmiany fizjologiczne zachodzące w czasie ciąży mogą maskować niektóre objawy chorobowe i przyczyniać się do opóźnienia rozpoznania, ale w niektórych przypadkach częściej wykonywane badania morfologii krwi pozwalają na szybsze wykrycie nieprawidłowości i ukierunkowanie dalszej diagnostyki.

### Ostre białaczki

Częstość występowania ostrej białaczki w czasie ciąży jest oceniana na 1 na 75 tys. ciąż.

Dominują ostre białaczki szpikowe (OBS), stanowiące 2/3 rozpoznań; ostra białaczka limfoblastyczna (OBL) występuje w mniej niż 33% przypadków. Przebieg kliniczny ostrych białaczek jest podobny jak ten obserwowany u kobiet nieciężarnych, a rokowanie — zbliżone do rokowania ogólnego. Większość rozpoznań stawia się w III trymestrze ciąży (40%), najrzadziej choroba ujawnia się w I trymestrze (23%). Kryteria diagnostyczne są takie same dla kobiety ciężarnej, jak i dla nieciężarnej, obowiązują identyczne badania diagnostyczne pozwalające ocenić czynniki rokownicze. Leczenie przeciwbiałaczkowe powinno być podjęte natychmiast po postawieniu rozpoznania. Stosowanie chemioterapii w I trymestrze wiąże się z ryzykiem poronienia lub wystąpienia dużych wad u płodu. Z tego powodu przy rozpoznaniu postawionym przed 12. tygodniem ciąży należy rozważyć aborcję. Leki cytotoksyczne hamują proliferację i migrację komórek trofoblastu, co może skutkować nieprawidłową budową łożyska i wtórnie prowadzić do zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu (w skrajnych przypadkach — do obumarcia płodu). Podawanie leków w II i III trymestrze nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia dużych wad wrodzonych. Leczenie ostrej białaczki w I trymestrze (jeżeli pa-

cientka nie wyrazi zgody na aborcję) powinno składać się z leków o niskim indeksie teratogenności. Choroba rozpoznana w II lub III trymestrze może być leczona standardowo (wykluczenie leków o wysokim indeksie teratogenności — np. metotreksatu), z regularną oceną rozwoju płodu i monitorowaniem funkcji serca płodu w przypadku stosowania leków kardiotoksycznych (antybiotyki antracyklinowe). W przypadku rozpoznania choroby po 32. tygodniu ciąży należy rozważyć przyspieszenie porodu przed podjęciem leczenia przeciwbiałaczkowego. Poród powinien być zaplanowany po upływie około 3 tygodni od ostatniego podania CTH. Takie postępowanie daje czas na odnowę szpiku u matki oraz eliminację leków z tkanek płodu, co minimalizuje ryzyko przedłużonej mielosupresji u noworodka.

Ciężarna powinna być pod opieką zespołu wielodyscyplinarnego, w którego skład wchodzi położnik, hematolog/onkolog, anestezjolog i neonatolog. Kobieta winna być w pełni poinformowana o rozpoznaniu, sposobach leczenia i możliwych powikłaniach. W każdym przypadku postępowanie powinno być przedyskutowane z kobietą ciężarną [66, 67].

#### Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne

Wydaje się, że ciąża nie wpływa negatywnie na naturalny przebieg przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych, ale częściej w tej grupie obserwuje się powikłania położnicze: porody przedwczesne, niewydolność łożyska sprzyjającą zahamowaniu wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, rozwój stanu przedrzucawkowego i obumarcie płodu oraz powikłania zakrzepowe i krwotoczne.

#### Przewlekła białaczka szpikowa

Częstość występowania przewlekłej białaczki szpikowej (PBS) w czasie ciąży jest oceniana na 1 na 75–100 tys. ciąż. Podstawowymi lekami w terapii PBS są inhibitory kinaz tyrozynowych, ale niewiele jest danych na temat ich wpływu na przebieg ciąży, rozwijający się płód oraz laktację. Odsetek wad wrodzonych u dzieci matek leczonych w czasie ciąży inhibitorami kinaz tyrozynowych oceniono na 9,6%, z tym że w większości przypadków lek był podawany w I trymestrze. Z punktu widzenia bezpieczeństwa płodu — z uwagi na potencjalny efekt teratogeny — należałoby przerwać leczenie inhibitorem, ale z drugiej strony przerwanie leczenia wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem zaostrzenia choroby u matki.

Lekiem bezpiecznym w okresie ciąży (zwłaszcza w I trymestrze) jest interferon alfa (IFN $\alpha$ ). Cytokina przynosi efekty w leczeniu fazy przewlekłej, a ponadto — ze względu na dużą cząsteczkę (19 300 D) — nie przechodzi przez łożysko i nie wywiera efektu teratogennego.

W każdym przypadku postępowanie powinno być ustalane indywidualnie po wyważeniu ryzyka wobec korzyści z postępowania (np. kontynuowanie leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy w okresie ciąży) i przedyskutowane z ciężarną [68].

#### Nadpłytkowość samoistna

U większości chorych na nadpłytkowość samoistną (NS) w czasie ciąży liczba płytek krwi ulega zmniejszeniu o 20–44% wartości sprzed okresu ciąży. W przebiegu 2–5% ciąż u pacjentek z NS obserwuje się powikłania zakrzepowe, a powikłania krwotoczne występują w przebiegu 4–9% ciąż. Pacjentki leczone hydroksymocznikiem lub anagrelidem powinny na 3–6 miesięcy przed planowaną ciążą przerwać przyjmowanie leku. W przypadku konieczności kontynuacji leczenia cytoredukcyjnego lekiem z wyboru jest IFN $\alpha$ , wykazujący znaczną skuteczność cytoredukcyjną i w większości przypadków dobrze tolerowany przez kobiety ciężarne [69].

#### Czerwienica prawdziwa

Ciąża u chorej z czerwienicą prawdziwą jest obciążona wysokim ryzykiem powikłań: poronienia (36%), obumarcia płodu (8%) oraz porodu przedwczesnego, nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedrzucawkowego. Hematokryt powinien być utrzymywany w granicach wartości charakterystycznych dla odpowiedniego okresu ciąży, co można osiągnąć przez upusty lub zastosowanie IFN $\alpha$ .

Większość pacjentek z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi w czasie ciąży wymaga profilaktyki przeciwzakrzepowej — zalecany jest kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce dobowej 75 mg, podawany do 34.  $\pm$  2. tygodnia ciąży z następową kontynuacją profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową podawaną w dawkach standardowych.

U ciężarnych o wysokim ryzyku powikłań zakrzepowych — ze współistnieniem dodatkowych czynników ryzyka (np. trombofilia wrodzona lub nabyta, przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, otyłość, żyłaki kończyn dolnych, ciąża bliźniacza) — zalecana jest profilaktyka skojarzona (ASA z heparyną drobnocząsteczkową).

W każdym przypadku choroby nowotworowej u matki należy zbadać łożysko i sznur pępowinowy pod kątem obecności komórek nowotworowych. W ostrych białaczkach wskazana jest również kontrola krwi noworodka (może być krew pępowinowa) pod kątem obecności komórek białaczkowych. Łožysko nie jest barierą doskonałą, a komórki patologiczne, które przeniknęły do krwioobiegu płodu, w ciągu 6 tygodni po porodzie powinny być zniszczone przez układ immunologiczny dziecka [70, 71].

## Leczenie wspomagające chorych na nowotwory w ciąży

### Czynniki wzrostu układu białokrwinkowego

Czynniki wzrostu układu białokrwinkowego przekraczają barierę łożyskową w II oraz III trymestrze ciąży i teoretycznie mogą stanowić zagrożenie dla płodu. Obserwacje chorych poddawanych CTH łącznie z czynnikami wzrostu (G-CSF) w porównaniu z chorymi leczonymi bez udziału granulopoetyn nie wykazały istotnych różnic w zakresie wad wrodzonych, wieku ciąży w chwili porodu, wagi urodzeniowej i innych komplikacji [71, 72]. Jednak z uwagi na niewielkie doświadczenia w stosowaniu czynników wzrostu układu białokrwinkowego u kobiet w ciąży nie istnieją jasne rekomendacje w literaturze anglosaskiej co do ich stosowania, a Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaliczyła te leki do grupy C [72, 73].

### Czynniki wzrostu układu czerwonokrwinkowego

W piśmiennictwie brak danych związanych ze stosowaniem czynników wzrostu układu czerwonokrwinkowego u kobiet w ciąży chorujących na nowotwory, ale są doniesienia o stosowaniu erytropoetyn u kobiet w ciąży z powodu niewydolności nerek i anemii bez negatywnego wpływu na matkę i płód. Istnieją również dowody na brak przekraczania bariery łożyskowej przez te leki. Dlatego wydaje się, że stosowanie erytropoetyn u kobiet w ciąży jest dość bezpieczne, ale wymaga dalszych obserwacji, szczególnie u kobiet chorych na nowotwory [72].

### Leczenie przeciwwymiotne

Leczenie przeciwwymiotne powinno być stosowane u kobiet w ciąży poddawanych CTH z powodu nowotworu w sposób podobny jak u kobiet nie ciężarnych — z wyjątkiem stosowania leków przeciwwymiotnych nowej generacji, ponieważ jak dotychczas brak doświadczeń klinicznych w tym zakresie. Najwięcej danych w literaturze dotyczy stosowania ondansetronu i metoklopramidu. W największej grupie ponad 600 tys. chorych w ciąży w Danii podawano ondansetron we wszystkich trymestrach i nie obserwowano zwiększonego ryzyka poronień, przedwczesnych porodów, śmierci wewnątrzmacicznej, niskiej wagi urodzeniowej lub innych komplikacji. Również liczne są pozytywne doświadczenia ze stosowaniem metoklopramidu u kobiet w ciąży. Dlatego w leczeniu przeciwwymiotnym u ciężarnych chorych na nowotwory rekomenduje się w pierwszej kolejności ondansetron (a następnie — metoklopramid). Dane dotyczące stosowania innych setronów w ciąży są bardzo ograniczone, co dotyczy również inhibitorów NK1, chociaż wyniki eksperymentów na zwierzętach

nie wykazywały negatywnych objawów niepożądanych. W piśmiennictwie opisano 1 przypadek chorej leczonej inhibitorem NK1 podczas CTH z powodu raka piersi bez komplikacji. W związku z tym FDA zaliczyła aprepitant i faspitant do kategorii B, a lek powstały z połączenia netupitantu z polonosetronem — do kategorii C [72].

### Kortykosteroidy

W sytuacji wymagającej zastosowania kortykosteroidów u chorych na nowotwory w ciąży powinno się podać metylprednisolon lub hydrokortyzon, które są w znacznym stopniu metabolizowane w łożysku. Natomiast betametazon i deksametazon w mniejszym stopniu są metabolizowane w łożysku i bardziej przekraczają barierę łożyskową (ponadto oba leki zastosowane w I trymestrze ciąży mogą powodować wady rozwojowe, np. rozszczep podniebienia i dziecięce porażenie mózgowe) [72].

### Bisfosfoniany

Bisfosfoniany nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży, ponieważ mogą powodować hypokalcemię, niską wagę urodzeniową i zahamowanie aktywności osteoklastów u płodu oraz hypokalcemię u matki, a także utrzymywać się w układzie kostnym matki i płodu przez wiele lat [73].

### Antybiotyki

W czasie chemioterapii wzrasta ryzyko powikłań bakteryjnych. Do antybiotyków możliwych do zastosowania podczas ciąży należą: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy oraz wiele makrolidów (np. azytromycyna, erytromycyna i spiromycyna). Antybiotyki te są zakwalifikowane przez FDA do kategorii B [72].

## Piśmiennictwo

1. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi160–vi170, doi: [10.1093/annonc/mdt199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199), indexed in Pubmed: [23813932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813932/).
2. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol.* 2011; 20(4): e175–e185, doi: [10.1016/j.suronc.2011.06.002](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.06.002), indexed in Pubmed: [21733678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733678/).
3. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer.* 2010; 46(18): 3158–3168, doi: [10.1016/j.ejca.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.010), indexed in Pubmed: [20932740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20932740/).
4. Amant F, Loibl S, Neven P et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379(9815): 570–579, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61092-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61092-1), indexed in Pubmed: [22325662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325662/).
5. Loibl S, Han SN, Amant F. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2012; 7(3): 204–209, doi: [10.1159/000339674](https://doi.org/10.1159/000339674), indexed in Pubmed: [22872793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872793/).
6. Nowecki Z, et al. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet w ciąży chorych onkologicznie. Inwazyjny rak piersi u ciężarnych. zgłoszone do druku 10.2016.



7. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(9): 1456–1464, doi: [10.1111/IGC.0b013e3181fb18c8](#), indexed in Pubmed: [21307819](#).
8. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol*. 2010; 119(3): 594–600, doi: [10.1016/j.ygyno.2010.08.019](#), indexed in Pubmed: [20846713](#).
9. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004; 5(5): 283–291, doi: [10.1016/S1470-2045\(04\)01466-4](#), indexed in Pubmed: [15120665](#).
10. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The Treatment of Colorectal Cancer During Pregnancy: Cytotoxic Chemotherapy and Targeted Therapy Challenges. *Oncologist*. 2016; 21(5): 563–570, doi: [10.1634/theoncologist.2015-0362](#), indexed in Pubmed: [27000464](#).
11. Pavlidis NA. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *Oncologist*. 2002; 7(4): 279–287, doi: [10.1634/theoncologist.7-6-573](#), indexed in Pubmed: [12185292](#).
12. US Deptm.of Health and Human Services. National Toxicology Program 2013 2013.
13. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006; 107(6): 1219–1226, doi: [10.1002/cncr.22081](#), indexed in Pubmed: [16894524](#).
14. Peccatori FA, Azim HA, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115(3): 591–594, doi: [10.1007/s10549-008-0159-2](#), indexed in Pubmed: [18712595](#).
15. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(2 Pt 1): 337–343, doi: [http://10.1097/AOG.0b013e31827c5822](#), indexed in Pubmed: [23344284](#).
16. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. In: Rubach M. ed. Nowotwory u kobiet w ciąży. Tom I. Via Media, Gdańsk 2013.
17. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36(2): 110–121, doi: [10.1016/j.ctrv.2009.11.004](#), indexed in Pubmed: [20018452](#).
18. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(4): 301–309, doi: [10.1016/j.ctrv.2015.03.001](#), indexed in Pubmed: [25795021](#).
19. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008; 111(12): 5505–5508, doi: [10.1182/blood-2007-10-114900](#), indexed in Pubmed: [18322153](#).
20. Mazonakis M, Tzedakis A, Varveris C, et al. Radiotherapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease: determination of the proper fetal shielding conditions using Monte Carlo methodology. *Phys Med*. 2011; 27(4): 181–187, doi: [10.1016/j.ejmp.2010.12.004](#), indexed in Pubmed: [21216645](#).
21. Rizack T, Mega A, Legare R, et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009; 84(12): 830–841, doi: [10.1002/ajh.21547](#), indexed in Pubmed: [19844988](#).
22. Bakkal BH, Sayin M. Radiotherapy and Pregnancy: Together or Alone. *Derleme Review*. 2012; 19(2): 120–127.
23. Kourinou KM, Mazonakis M, Lyraraki E, et al. Photon-beam radiotherapy in pregnant patients: can the fetal dose be limited to 10 cGy or less? *Phys Med*. 2015; 31(1): 85–91, doi: [10.1016/j.ejmp.2014.10.005](#), indexed in Pubmed: [25455441](#).
24. Nuytens JJ, Prado KL, Jenrette JM, et al. Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. *Cancer Radiother*. 2002; 6(6): 352–357, doi: [10.1016/s1278-3218\(02\)00249-4](#), indexed in Pubmed: [12504772](#).
25. Osei EK, Faulkner K. Radiation risks from exposure to diagnostic X-rays during pregnancy. *Radiography*. 2000; 6(2): 131–144, doi: [10.1053/radi.2000.0238](#).
26. Poortman P, Kaidar-Person O, Masset H, Lampka E. Radiotherapy during pregnancy. *Textbook of Cancer in Pregnancy* 2017: 17–24.
27. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Jagielska B, Śpiewankiewicz B, et al. Rak piersi współistniejący z ciążą. *Curr Gynecol Oncol*. 2014; 12(1): 14–24, doi: [10.15557/CGO.2014.0001](#).
28. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*. 2015; 1(8): 1145–1153, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.2413](#), indexed in Pubmed: [26247818](#).
29. Loibl S. Adjuvant therapy in patients with breast cancer during pregnancy. *Cancer Treat Res*. 2009; 151: 317–328, doi: [10.1007/978-0-387-75115-3\\_20](#), indexed in Pubmed: [19593521](#).
30. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg*. 2014; 11(4): 279–284, doi: [10.1007/s10397-014-0860-6](#), indexed in Pubmed: [25419205](#).
31. Vrancken Peeters MJ, et al. Breast cancer during and after pregnancy. *Eur J Cancer*. 2010; 8: 31–32.
32. Pieńkowski T, Skrzypczyk A. Ciąża i rak piersi. In: Dłużniewski M. ed. Ciąża - problemy internisty i kardiologa. Czelej 2012: 297–303.
33. Amant F F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(20): 2532–2539, doi: [10.1200/JCO.2012.45.6335](#), indexed in Pubmed: [23610117](#).
34. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(2): 245–250, doi: [10.1007/s00404-012-2475-3](#), indexed in Pubmed: [23053308](#).
35. Azim HA, Botteri E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol*. 2012; 51(5): 653–661, doi: [10.3109/0284186X.2011.636069](#), indexed in Pubmed: [22171586](#).
36. Han SN, Mhallem Gziri M, Van Calsteren K, et al. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol*. 2013; 5(4): 211–219, doi: [10.1177/1758834013494988](#), indexed in Pubmed: [23858330](#).
37. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 104(1): 67–69, doi: [10.1016/s0301-2115\(02\)00058-1](#), indexed in Pubmed: [12128266](#).
38. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 256–264, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70363-1](#), indexed in Pubmed: [22326925](#).
39. Evens A, Lishner M, Avivi I, Poortmans P, Lampka E. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Textbook of Cancer in Pregnancy* 2017: 111–118.
40. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16(3): 397–402, doi: [10.1093/annonc/mdl084](#), indexed in Pubmed: [15668263](#).
41. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(3): 394–403, doi: [10.1097/IGC.0000000000000062](#), indexed in Pubmed: [24445819](#).
42. Giuntoli RL, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49(3): 492–505, doi: [10.1097/00003081-200609000-00009](#), indexed in Pubmed: [16885656](#).
43. Machado F, Vegas C, Leon J, et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol*. 2007; 105(2): 446–450, doi: [10.1016/j.ygyno.2007.01.002](#), indexed in Pubmed: [17292456](#).
44. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18(1): 43–50, doi: [10.1111/j.1525-1438.2007.00969.x](#), indexed in Pubmed: [17466047](#).
45. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, et al. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(1): 8–15, doi: [10.1111/j.1525-1438.2006.00422.x](#), indexed in Pubmed: [16445603](#).
46. Ishioka Si, Hayashi T, Endo T, et al. Advanced epithelial ovarian carcinoma during pregnancy. *Int J Clin Oncol*. 2007; 12(5): 375–378, doi: [10.1007/s10147-007-0655-0](#), indexed in Pubmed: [17929120](#).
47. Behtash N, Karimi Zarchi M, Modares Gilani M, et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008; 8: 3, doi: [10.1186/1471-2393-8-3](#), indexed in Pubmed: [18205951](#).
48. El-Messidi A, Patenaude V, Abenhaim HA. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(4): 582–589, doi: [10.1111/jog.12597](#), indexed in Pubmed: [25362836](#).
49. Froesch P, Belisario-Filho V, Zucca E. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas during pregnancy. *Recent Results Cancer Res*. 2008; 178: 111–121, doi: [10.1007%2F978-3-540-71274-9\\_11](#), indexed in Pubmed: [18080448](#).

50. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer*. 1992; 65(1): 114–117, indexed in Pubmed: [1733434](#).
51. Sagan D, Semczuk A, Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: favorable outcome for mother and child. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(4): 882–886, doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01249.x](#), indexed in Pubmed: [20666963](#).
52. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013; 8(3): 211–217, doi: [10.1007/s11899-013-0163-4](#), indexed in Pubmed: [23749243](#).
53. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer*. 2012; 131(11): 2678–2683, doi: [10.1002/ijc.27560](#), indexed in Pubmed: [22511239](#).
54. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007; 92(9): 1230–1237, doi: [10.3324/haematol.11097](#), indexed in Pubmed: [17666365](#).
55. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34(4): 302–312, doi: [10.1016/j.ctrv.2008.01.002](#), indexed in Pubmed: [18291591](#).
56. El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26(1): 149–160, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2011.10.007](#), indexed in Pubmed: [22119057](#).
57. Avivi I, Farbstein D, Brenner B, et al. Non-Hodgkin lymphomas in pregnancy: tackling therapeutic quandaries. *Blood Rev*. 2014; 28(5): 213–220, doi: [10.1016/j.blre.2014.06.004](#), indexed in Pubmed: [25108745](#).
58. Vandenbriele C, Dierckx D, Amant F, et al. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2010; 2(2): 74–87, indexed in Pubmed: [25302102](#).
59. Rizack T, Mega A, Legare R, et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009; 84(12): 830–841, doi: [10.1002/ajh.21547](#), indexed in Pubmed: [19844988](#).
60. Roh M, Eliades P, Gupta S, et al. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol*. 2015; 1(1): 21–25, doi: [10.1016/j.ijwd.2015.01.001](#), indexed in Pubmed: [25844396](#).
61. Boussios S, Pentheroudakis G. Managing Cancer During Pregnancy. Springer 2016: 123–134.
62. Kocian P, Lampka E, Stec R. Gastro-intestinal cancer. *Textbook Cancer in Pregnancy* 2017: 125–130.
63. Sakamoto K, Kanda T, Ohashi M, et al. Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini-review. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14(5): 392–396, doi: [10.1007/s10147-009-0903-6](#), indexed in Pubmed: [19856045](#).
64. Boussios S, Han SN, Fruscio R, et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer*. 2013; 82(3): 499–505, doi: [10.1016/j.lungcan.2013.09.002](#), indexed in Pubmed: [24091171](#).
65. Mitrou S, Petrakis D, Fotopoulos G, et al. Lung cancer during pregnancy: A narrative review. *J Adv Res*. 2016; 7(4): 571–574, doi: [10.1016/j.jare.2015.12.004](#), indexed in Pubmed: [27408759](#).
66. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015; 170(4): 487–495, doi: [10.1111/bjh.13554](#), indexed in Pubmed: [26081614](#).
67. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(1): 48–68, doi: [10.1177/1060028014552516](#), indexed in Pubmed: [25258419](#).
68. Kozakiewicz B. Nowotwory złośliwe u kobiet w ciąży. PZWL 2017: 111–113.
69. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2015; 94 Suppl 2: S167–S176, doi: [10.1007/s00277-015-2317-z](#), indexed in Pubmed: [25814083](#).
70. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2016; 175(1): 31–36, doi: [10.1111/bjh.14289](#), indexed in Pubmed: [27612319](#).
71. Avivi I, Lishner M. Acute leukemia during pregnancy. *Textbook of Cancer in Pregnancy* 2017: 105–109.
72. Zaouri F, Maniou I. Managing Cancer During Pregnancy. Springer 2016: 89–95.
73. Lambertini M, Skrzypczyk-Ostaszewicz A. Supportive therapy. *Textbook Cancer in Pregnancy* 2017: 39–45.